



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA | UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Doença Inflamatória Intestinal de Início **Muito Precoce**

Clínica Universitária de Pediatria
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Autor: Ana Carolina Nóbrega Freitas Morna

Orientador: Dr.^a Helena Loreto

Ano Letivo: 2015/2016

Agradecimentos

À Doutora Helena Loreto, minha orientadora, os meus sinceros agradecimentos por todo o apoio, dedicação e disponibilidade que se tornaram fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos meus pais quero agradecer “simplesmente” por tudo.

Ao André, por todo apoio incondicional ao longo deste caminho.

Ao meu irmão e aos meus amigos Maria, Filipa, André, Vitor e Yolanda que, direta ou indiretamente, me ajudaram na concretização deste trabalho e que, acima de tudo, me acompanham em todos os projetos da vida.

Resumo

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) engloba um grupo de entidades patológicas de evolução crónica variável, ocorrendo 25-30% dos casos em idade pediátrica. Quando surge em idades inferiores a 6 anos, designa-se DII de início muito precoce (DIIMP), o que acontece em cerca de 5% dos casos pediátricos. Não obstante a sua etiologia permanecer idiopática, têm-se destacado o papel determinante dos fatores genéticos.

O diagnóstico de DIIMP é particularmente dificultado pela apresentação atípica, pela rara ocorrência e pelos poucos casos descritos – nomeadamente infantis e neonatais.

É mandatória a suspeição na presença de quadros persistentes ou recorrentes de dor abdominal, diarreia, hemorragia retal e/ou perda de peso, devendo também ser considerada nos quadros com manifestações predominantemente extraintestinais.

É importante fazer uma avaliação das particularidades inerentes aos casos ocorridos nesta faixa etária, não só na altura do diagnóstico, mas ao longo da sua evolução, sem esquecer a repercussão existente sobre todo o desenvolvimento da criança. Entre essas particularidades é de referir a inclusão da avaliação imunológica e alergológica na abordagem diagnóstica, para além da restante investigação preconizada nos casos de suspeita de DII.

Desta forma, pretende-se conseguir um diagnóstico o mais precocemente possível e a obtenção de orientações adequadas a uma melhor terapêutica e prognóstico.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) includes a group of chronically evolving pathological entities, 25-30% of cases occurring in pediatric age. When it occurs in ages under 6 years it is referred to as very early onset IBD, which is the case in 5% of pediatric cases. Regardless of its idiopathic etiology, genetic factors have a crucial role.

The diagnosis of VEOIBD is particularly difficult due to its atypical presentation, its rare occurrence and the limited number of reported cases - especially in infants and neonatal patients.

In cases of persistent or recurring abdominal pain, diarrhea, rectal bleeding and or weight loss, or with presentation of predominantly extra intestinal signs, suspicion is mandatory.

It's also important to evaluate the particular aspects of cases occurring in this age group, at the time of diagnosis and thought the patients evolution, including every repercussion on the child's development. These aspects should include immunologic and alergologic evaluation in addition to the recommended investigation in cases where IBD is suspected.

Thus achieving an early diagnosis and the precision of appropriate guidelines to better therapy and prognosis.

Preâmbulo

A doença inflamatória intestinal (DII) constitui uma entidade sobre a qual ainda permanecem dúvidas relativas à sua etiologia. Está documentada a crescente incidência ao longo das últimas décadas, assim como o aparecimento em idades cada vez mais precoces. Contudo, os estudos epidemiológicos longitudinais são escassos e parca a informação sobre a DII de início muito precoce, sendo que os protocolos e consensos existentes destinam-se a grupos etários abrangentes, onde há variedade da manifestação da doença, assim como de fatores determinantes.

A ponderação sobre estes factos, levou-me a escolher a DIIMP como tema da dissertação de mestrado, pretendendo realizar uma revisão sistemática sobre esta problemática e apresentar uma proposta de protocolo de abordagem que possa facilitar a identificação de novos casos.

Não se pretende com este trabalho fazer uma revisão completa da Doença Inflamatória Intestinal no seu todo, mas sim chamar a atenção para as particularidades encontradas nesta faixa etária, com base nos trabalhos publicados.

O levantamento bibliográfico foi realizado através de motores de busca : Pubmed, Medscape, E-medicine e Google Scholar, combinando os termos: “Inflammatory Bowel Disease”, “Very-early onset”, “Infantil”, “Paediatric”, “Epidemiology”, “ Pathogenesis” e “Guidelines”. Dos artigos obtidos, foram seleccionados os mais recentes (em regra, posteriores a 2000), referentes a DII; escritos em inglês, português ou espanhol e rejeitados os referentes exclusivamente a apresentações em idade adulta.

Índice

Introdução	7
Epidemiologia	7
Fisiopatologia.....	8
Fatores Genéticos:.....	10
Apresentação Clínica	12
Diagnóstico Diferencial	13
Evolução	15
Diagnóstico	15
Investigação Laboratorial.....	16
Marcadores Serológicos – Anticorpos	17
Marcadores diagnósticos e de monitorização	17
Endoscopia alta	18
Colonoscopia.....	18
Avaliação Imagiológica	18
Terapêutica.....	20
Prognóstico	21
Proposta de Protocolo de Abordagem.....	23
Considerações Finais	24
Referências Bibliográficas	25
 ANEXO 1 – Classificação de Paris	 30
ANEXO 2 – Abordagem terapêutica sintetizada.....	31
ANEXO 3 – Algoritmo de abordagem terapêutica da Doença de Crohn da ESPGHAN	33
ANEXO 4 – Algoritmo de abordagem terapêutica na Colite Ulcerosa da ESPGHAN	34
ANEXO 5 – Terapêutica farmacológica utilizada por faixa etária in Large American North Cohort	35

Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) engloba um grupo heterogêneo de patologia intestinal de caráter crônico, cuja etiologia permanece incerta e o prognóstico é variável entre os grupos etários. Nesta definição incluem-se três entidades: a Doença de Crohn (DC), a Colite Ulcerosa (CU) e a Colite Não Classificável (CNC). Todas têm evolução variável e 25-30% ocorrem em idade pediátrica (1-3,5).

A DC é um processo inflamatório transmural, idiopático e crônico que pode ser isolado a um segmento do tubo digestivo ou afetar mais do que uma porção, contíguas ou não. A CU, embora também seja um processo inflamatório crônico, limita-se à mucosa e afeta o reto podendo ter extensão proximal e contínua, o que promove diferentes fenótipos, desde proctite isolada a pancolite. O termo CNC é reservado para situações em que os achados clínicos, endoscópicos e anatomopatológicos não permitam com toda a certeza a distinção entre a DC e CU. (6)

A DII é classificada quanto à idade de aparecimento, podendo ser: DII Pediátrica (<18 anos), DII de início precoce (<10 anos) e DII de início muito precoce (<6 anos), grupo em que este trabalho irá incidir. Este último, constitui cerca de 5% dos casos e subdivide-se ainda em idade pré-escolar (2-6 anos), do latente (<2 anos) e neonatal (< 1 mês). (3,4)

Nos últimos anos, verificaram-se progressos na descoberta da fisiopatologia da doença e a importância de vários fatores, com destaque para os fatores genéticos que vão ter um papel particularmente influente na DII de início muito precoce (DIIMP). Contudo, a sua etiologia permanece idiopática. (6-10)

Epidemiologia

Entre os doentes pediátricos, 4-5% têm um estabelecimento muito precoce, surgindo em idades inferiores a 6 anos – DIIMP. O desenvolvimento de DII em idade infantil (<2 anos) é extremamente raro – dados publicados nos EUA e Europa apontam para menos de 1% do total de casos de DII. (8)

A Colite Não Classificável (CNC) é um diagnóstico comum em casos de DIIMP, uma vez que esta tem um comportamento muito dinâmico e características que nem sempre estão bem estabelecidas, sendo, por estas razões, frequentemente preferida

pela comunidade médica para diagnóstico inicial.(6,8) A DC, à semelhança do adulto, é mais prevalente que a CU nas crianças pequenas. Esta pode ter um padrão histológico e fenotípico invulgar, mimetizando CU. (8)

A DII, independentemente da faixa etária, tem uma incidência variável consoante a região geográfica e grupo populacional. A sua distribuição ocorre segundo um gradiente decrescente norte-sul, embora essa diferença tenha vindo a diminuir. (12-15) É colocada como hipótese major para estes acontecimentos a melhoria significativa nas condições socioeconómicas dos países em desenvolvimento, nomeadamente alteração dos hábitos alimentares e estilo de vida (7), que se irá refletir na adaptação imune e contribui para a fisiopatologia da doença. (14)

Em Portugal, é desconhecida a exata prevalência de DII, calculando-se que em 2007 esta se encontrava entre os 7000-15000 doentes na população adulta. Um estudo populacional multicêntrico do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal (GEDII, 2007), realizado em adultos, constatou um aumento continuado do número de doentes diagnosticados entre a década 70 e o ano 2005 (18, 19). Não existem estudos populacionais rigorosos sobre a incidência de DIIMP mas em 2011 foi publicado um estudo que incluiu uma população de 100 novos casos pediátricos identificados na Consulta de Gastreenterologia Infantil do Hospital Dona Estefânia (Lisboa), registados entre 1987 e 2009, e os agrupou em quatro intervalos de tempo de forma a caracterizar a doença. Foi estabelecida uma taxa de incidência de DIIMP de 10%. Este demonstra também predomínio no sexo masculino, sendo mais marcado na DC, durante toda a idade pediátrica. (6) Diferencia-se, assim, do observado na idade adulta, em que a taxa de incidência é similar em ambos os sexos.

Fisiopatologia

A DIIMP pode ser vista como entidade específica (24), contudo, a sua etiologia continua incerta.

Estudos recentes apontam para uma alteração da homeostase imune da mucosa intestinal em indivíduos geneticamente predispostos. Como consequência, ter-se-á a ocorrência de uma resposta inflamatória exagerada e não fisiologicamente controlável, provavelmente desencadeada pela flora intestinal e/ou fatores ambientais.

É sabido que os primeiros meses de vida são um período vulnerável na formação da resposta imune normal face a agressões do meio. O sistema imune da mucosa interage continuamente com o conteúdo intestinal – as bactérias fisiológicas e os nutrientes são tolerados. Para uma resposta imune intestinal apropriada é importante que o sistema distinga os organismos patogénicos dos inofensivos. Estudos observacionais demonstram que surtos inflamatórios intestinais podem ser desencadeados pela flora comensal bacteriana do indivíduo, destacando assim a relevância desta fase na fisiopatologia da doença. Para além disso, a colonização bacteriana anormal no início da vida determina doenças imunomediadas e doenças inflamatórias específicas. A alteração dos hábitos alimentares e das condições de higiene são determinantes modificadores da flora comensal, o que apoia a modificação da incidência e da expressão da doença ocorrida nas últimas décadas e se sobrepõe à melhoria da qualidade de vida das populações. (7,24) Por outro lado, certas exposições ambientais podem também desencadear reações imunes disfuncionais à microbiota comensal e, desta forma, causar inflamação crónica.

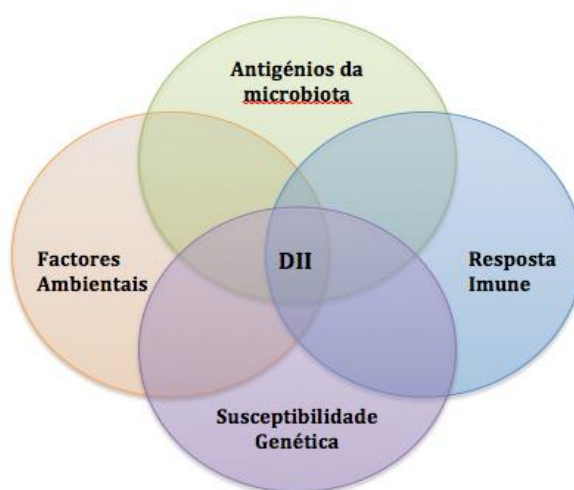


Fig. 1 - Fisiopatologia da DII

Adaptado de Very early onset inflammatory bowel disease: NEOPICS (17)

A **flora comensal** pode evocar respostas imunes por duas vias de sinalização principais: TLR (Tool-like receptors) ou NLD (Nod-like receptors), responsáveis pela produção de citocinas e quimocinas que atraem outras células imunes. O sistema imunológico é o principal determinante da adaptação e tolerância à flora microbiana, sendo que, em indivíduos predispostos, pode ocorrer invasão microbiana da mucosa e

subsequente ativação crónica da inflamação após um episódio inicial de inflamação e disrupção da mucosa intestinal. (22)

Existem duas hipóteses principais para patogénese da DII:

1. Perda de função – o reconhecimento dos ligandos microbianos é subótimo, gerando um baixo nível de recrutamento e função das barreiras celulares inatas (neutrófilos e macrófagos). Como tal, as bactérias irão penetrar a barreira mucosa, levando a uma ativação crónica do sistema imune adaptativo;

2. Ganho de função – defeitos nas células inatas tornam-nas hiperresponsivas à estimulação microbiana, criando um excesso de produção de quimiocinas compensatório com constante atração de células imunitárias. (24)

Estão determinados **fatores ambientais** predisponentes para DII que contribuíram para a alteração da microbiota e tolerância imune, nomeadamente cesarianas, intake lipídico na dieta, exposição precoce a antibióticos e a população no qual a criança é integrada – quanto maior o desenvolvimento do país, maior a incidência de DII. O aleitamento materno surge como fator protetor. (1,6) Todos estes fatores surgem como modificadores de risco e são determinantes em indivíduos geneticamente predispostos. Contudo, em crianças pequenas, dado ser reduzido o tempo de exposição ambiental, os fatores genéticos ganham maior peso.

Fatores Genéticos:

Atualmente é conhecido que os fatores genéticos têm um papel determinante na patogénese da DII. São conhecidos cerca de 163 loci que contribuem para a hereditariedade da DII, pelo que esta pode ser encarada como uma doença poligénica clássica e atribuímos relevância à história familiar de doença. (2, 21) Dados epidemiológicos de Baron (26), identificam a história familiar positiva como o principal e mais pesado fator de risco para a doença e estima-se que 26 a 42% das crianças com DIIMP têm um familiar afetado e fatores genéticos determinantes na instalação precoce da doença. (1, 2, 7)

Por outro lado, há um raro conjunto de alterações genéticas com grande afetação da função, que produzem quadros de inflamação intestinal DII-like, sendo mutações isoladas, sem tradução na história familiar e com grande peso na DIIMP. Este grupo de doenças, chamadas monogénicas, foi identificado por mapeamento genético e já inclui 50 entidades com alteração da homeostase da barreira intestinal (5,6).

Alteração de função celular	Doença DII-like
Defeitos da barreira e resposta epitelial	Epidermólise bulhosa distrófica, Síndrome de Kindler, Displasia ectodermal ligada ao X.
Disfunção neutrófila (defeito na NADPH oxidase)	Doença granulomatosa crónica, Doença de armazenamento de glicogénio tipo Ib
Hiperinflamação ou auto-inflamação	Síndrome Hermansky-Pudlak, Síndrome linfoproliferativo ligado ao X, Linfohistiocitose hemofagocítica tipo 5.
Defeitos na imunidade adaptativa (células B e T)	Imunodeficiência comum variável, Agamaglobulinémia, Síndrome hiper-IgM, Imunodeficiência severa combinada atípica.
Alteração da sinalização IL-10 e células T reguladoras	Perda de função da IL-10 e do seu receptor, Desregulação imune ligada ao X, Síndrome IPEX.

Tabela 1 – Quadros de inflamação intestinais DII-like
Adaptado de *Very early onset inflammatory bowel disease: NEOPICS* (46)

As doenças monogénicas correlacionam-se inversamente com a idade de apresentação, sendo mais frequentes em idades infantis (20).

Das vias afetadas, destaca-se a relevância da IL-10 na etiologia da DIIMP – particularmente nos casos infantis e neonatais (5,6) . A IL-10 é uma interleucina anti-inflamatória secretada por células T reguladoras, macrófagos e células B e tem um papel crítico a limitar a resposta imune à flora comensal bacteriana. Defeitos com perda de função da IL-10 e do seu receptor levam a uma resposta inflamatória aumentada por ausência de regulação. Foram identificadas mutações nos genes codificantes do seu receptor, sendo que cerca de metade das crianças com instalação infantil apresentam mutação da porção IL-10RA. Esta forma de doença monogénica caracteriza-se por um fenótipo específico, cuja instalação ocorre geralmente nos primeiros três meses de vida e consiste num quadro de colite severa associada a doença perianal e a manifestações extraintestinais, nomeadamente foliculites e, por vezes, manifestações articulares. Em regra, é não responsiva à terapêutica preconizada na DII. (7,11,20, 21)

Outra entidade importante são as doenças granulomatosas crónicas (DGC) – imunodeficiências causadas por defeitos no complexo da NADPH oxidase que, por diminuição da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), afetam a ação fagocitária e comprometem a destruição bacteriana e fúngica. Doentes com DGC têm infeções recorrentes e graves, assim como inflamação granulomatosa visceral. Mais recentemente, foram identificadas variantes de mutações que têm um efeito moderado sobre a produção de ROS, concluindo que alterações no complexo NADPH oxidase

determinam suscetibilidade para DIIMP, sem causar diretamente imunodeficiência. (20,23)

Em suma, podemos concluir que os polimorfismos genéticos são responsáveis pela predisposição individual à doença e, juntamente com os genes modificadores, vão determinar não só ocorrência da doença, mas também as suas características: localização, comportamento, severidade e resposta à terapêutica.

Apresentação Clínica

A DIIMP tem uma apresentação cólica predominante ou isolada/pura, contrastando assim com idades pediátricas mais avançadas, as quais demonstram geralmente afeção ileocecal ou um fenótipo pan-entérico (com envolvimento alto e baixo do tubo digestivo). Verifica-se também que, quanto maior a precocidade do início da doença, maior a probabilidade de estarmos perante um quadro de colite isolada. (6, 7)

As idades muito precoces, com particular destaque para as infantis, têm maior propensão para doença extensa com características dinâmicas, havendo alteração da localização e do comportamento da doença ao longo do tempo. Como tal, é de extrema importância o devido acompanhamento e exames de rotina para atualização do fenótipo da doença nos doentes. (5,6) É, também, frequente ocorrer alteração de diagnóstico dentro dos tipos de doença inflamatória, uma vez que ambas se manifestam por colites e porque todas as características da CU podem ser também causadas pela DC – embora a inflamação microscópica limitada à mucosa seja raramente vista nesta. (6)

A Classificação de Paris, baseada nas características fenotípicas da idade pediátrica, tem uma utilidade limitada neste grupo, visto que engloba todos os casos abaixo dos 10 anos. (5,11)

O genótipo apresentado tem repercussão sobre a clínica predominante.

Em idade pediátrica a tríade clássica de sintomas (perda de peso, dor abdominal e diarreia com sangue) está presente em apenas 25% dos doentes. (2)

Sendo que na maioria dos casos de DIIMP estamos perante quadros de pancolite, o desconforto/dor abdominal surge como sintoma mais frequente nesta faixa etária na – destacando-se assim a importância da abordagem e diagnóstico diferencial da dor

abdominal. Diarreia e hemorragia baixa são mais características de idades pediátricas avançadas e adultas. (2)

Os casos de início muito precoce caracterizam-se também pela heterogeneidade de apresentação. Cerca 22% da população infantil manifesta-se inicialmente de forma atípica, sendo comuns as seguintes manifestações: défice de crescimento isolado, anemia, doença perianal ou manifestações extraintestinais como característica inicial única. (1, 8)

Particularmente à DC, esta pode-se acompanhar por desnutrição, náuseas/vômitos, sintomas psiquiátricos (com destaque para anorexia) e tem como manifestações extraintestinais mais frequentes: artropatias, eritema nodoso, pioderma gangrenoso e vitiligo. Estas últimas mascaram muitas vezes o quadro intestinal e geram atrasos no diagnóstico. (1,2,8) Outro achado com alta prevalência e característico de idades infantis é a presença de doença perianal (cerca de 20%). (6,9)

O atraso de crescimento está presente em 10-40% dos doentes em idade infantil, podendo ser o primeiro sinal de DII, que por vezes irá ocorrer anos antes do quadro intestinal. É também marcador de cronicidade. Pensa-se que a sua etiologia será multifatorial, tendo como principais fatores determinantes a inflamação difusa da mucosa intestinal e a ação das citocinas pró-inflamatórias, que geram um estado de menor absorção alimentar e de catabolismo basal. Este aspecto deve ser avaliado tendo por base o z-score para a altura e peso, repetindo-se as medições em todas as consultas.

Diagnóstico Diferencial

A DIIMP ocorre na maioria das vezes com um quadro de dor abdominal não específica, descrita em 72% dos casos de DC. Desta forma, perante uma criança pequena com esta clínica é necessário fazer o diagnóstico diferencial do quadro.

As causas principais de inflamação cólica nestas idades são: alérgica e infecciosa, pelo que devem ser consideradas prontamente no diagnóstico diferencial. Outra classe, bem menos frequente mas mimetizante de DII, é a dos defeitos imunes. *Guidelines* e Consensos de abordagem e diagnóstico de DII mais recentes destacam o alto risco de imunodeficiência primária subjacente aos casos de DIIMP, em particular abaixo dos 2 anos. As imunodeficiências são, então, uma importante causa de colite e, uma vez que

todas estas condições têm perigo de vida inerente e que são potencialmente tratáveis, é de extrema importância a realização de uma investigação detalhada e consulta multidisciplinar (8).

A colite alérgica surge como a etiologia mais frequente de colite severa não infecciosa no primeiro ano de vida. O agente mais comum é a proteína do leite de vaca. Estes doentes caracterizam-se por uma forte história familiar de atopia com eczema. Manifesta-se tipicamente entre o segundo e terceiro mês de vida e resolve-se como a remoção do agente. Macroscopicamente é indistinguível da CU, tendo, no entanto, eosinofilia na lâmina própria aquando da análise microscópica. (8,9) A melhoria dos sintomas/inflamação, após a remoção dos alimentos suspeitos, da alimentação, não exclui, contudo, a possibilidade do doente ter DII uma vez que a intolerância ou alergia alimentar pode ser secundária à doença. (20)

Um estudo feito em Londres, entre 1990 e 1994, acompanhou a evolução de 42 latentes com colite não infecciosa no período de 5 anos, com monitorização clínica, investigação laboratorial de rotina, endoscópica e histológica. Neste grupo de estudo, diagnosticou-se: colite alérgica em 62% dos doentes, CNC 10%, CU 10%, enterocolite auto-imune 10%, imunodeficiência combinada 8% e, por fim, DC 3%, comprovando assim o peso da patologia imune e alérgica em idade infantil. (43)

Causas de Colite em Crianças Pequenas
Infeção – Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Amoebas, Clostridium difficile, Giardia, Citomegalovirus, Tuberculose, HIV.
Colite Alérgica
Colite Eosinofílica
Hiperplasia Linfóide Benigna
Imunodeficiências Primárias: Imunodeficiência severa combinada, Wiskott Aldrich, Imunodeficiências comuns variáveis, Doença Granulomatosa Crónica, IPEX, NEMO (NF-kB essential modifier), GSD1b
Doença de Armazenamento do glicogénio Ib
Síndrome de Hermansky-Pudlak
Defeitos do receptor da IL-10
Enteropatias Auto-imunes
Linfocitose Hemofagocítica

Tabela 2 – Diagnóstico diferencial de DIIMP

Adaptado de *Does inflammatory bowel disease develop in infants?* (8)

Sinais clínicos	Doença
Hipoglicémia	Doença de armazenamento de glicogénio tipo 1b
Trombocitopénia e eczema	Síndrome de Wiskott Aldrich
Albinismo	Síndrome de Hermansky-Pudlak
Displasia ectodérmica e defeito funcional NK	NEMO
Abcessos recorrentes e infeções pulmonares	Doença Granolomatosa Crónica

Tabela 3 – Sinais clínicos sugestivos de entidades específicas em crianças pequenas
Adaptado de Very early onset inflammatory bowel disease: NEOPICS (17)

Evolução

Quanto à evolução da doença, alguns estudos defendem uma alta taxa de morbilidade com evolução severa da doença, o que se irá refletir em necessidade precoce de nutrição parentérica, terapia imunossupressora e cirúrgica. (8) Outros autores defendem que a instalação precoce da doença não implica necessariamente um mau prognóstico. (7) No entanto, vários documentam que a idade infantil apresenta de facto uma maior taxa de resistência aos imunossupressores – o que dificulta a intervenção e estabilização da doença. (5)

Estudos norte americanos (Large North American Cohort), definem que aquando do diagnóstico de DIIMP a quase totalidade dos doentes tem doença moderada com fenótipo cólico e que este se altera para ileo-cólico entre os 6-10 anos de idade. Em média, cinco anos após o diagnóstico, os doentes necessitam de terapêutica mantida com corticoides ou imunomoduladores – o que sugere por si um carácter mais severo. (11) (Ver anexo 5)

Particularmente na DC, a doença é frequentemente mais agressiva nos primeiros anos logo após o aparecimento (9).

Diagnóstico

O diagnóstico de DIIMP é particularmente dificultado pela apresentação atípica e pela rara ocorrência, assim como por haver pouca descrição dos casos – nomeadamente infantis e neonatais. (7)

É mandatória a suspeição de DII na presença de quadros persistentes (duração ≥ 4 semanas) ou recorrentes (≥ 2 episódios num período de 6 meses) de sintomas como dor abdominal, diarreia, hemorragia retal e/ou perda de peso. (2)

No âmbito de antecedentes, destaca-se a importância de:

- aferir a existência de história de DII em familiares de primeiro grau (determinante na fisiopatologia da doença), doenças auto-imunes ou imunodeficiências;
- identificar possíveis exposições infecciosas;
- identificar achados de défices imunes (ex. atraso na queda do cordão umbilical, infeções recorrentes). (8, 28)

O exame objetivo deve ser completo, iniciando-se com a aferição das curvas de crescimento e tendo particular destaque para o abdómen. Deve iniciar-se sempre com a aferição das curvas de crescimento do doente. Devido à alta prevalência de doença perianal, o exame objetivo do períneo deve ser sempre realizado para a identificação de alterações cutâneas, fístulas, fissuras ou abscessos na região anal. (1,2,8)

Quando a clínica e o exame objectivo nos levam à suspeição de uma DIIMP, passamos investigação necessária à sua confirmação e classificação.

Investigação Laboratorial

A investigação laboratorial de DIIMP inclui: hemograma, velocidade de sedimentação eritrocitária (VS), proteína C-reativa (PCR), função renal, provas de função hepáticas, albumina sérica, eletroforese de proteínas, rastreio de doença celíaca e de fibrose quística. (2,8,28)

É altamente sugestivo de DII um quadro de aumento dos parâmetros inflamatórios, trombocitose e anemia. (2) Vários estudos relatam uma baixa correlação entre os parâmetros inflamatórios e os achados histológicos ou clínicos na colonoscopia, sendo que estes são instrumentos pouco sensíveis no diagnóstico. (30)

Para exclusão de causas infecciosas, está protocolado a realização de exame cultural das fezes, para pesquisa de salmonela, shigella, yersinia, campylobacter e testes das fezes para pesquisa de toxina A e B do clostridium difficile, giardia lamblia e entamoeba, assim como de quistos, parasitas e ovos. (8,28)

É importante reter que a identificação de agente não exclui necessariamente uma DII, uma vez que um primeiro episódio pode ocorrer na sequência de infecção entérica documentada. (2)

Em doentes com idades inferiores a 2 anos é obrigatório fazer o estudo imunológico e provas alérgicas para excluir colite secundária a imunodeficiência primária ou a doença alérgica. (28)

Note-se que 10-20% dos casos não têm qualquer alteração laboratorial descrita. (1)

Marcadores Serológicos – Anticorpos

Em idade adulta e idades pediátricas avançadas, os marcadores pANCA e ASCA são úteis no diagnóstico de DII. Contudo, devido à imaturidade do sistema imune, o mesmo não se verifica na infância. (7)

Marcadores diagnósticos e de monitorização

Devido à inexistência de manifestações iniciais específicas, há uma grande necessidade de descobrir um teste não invasivo de confiança.

A calprotetina fecal (FC) e lactoferrina fecal (FL) são proteínas neutrofílicas libertadas aquando de inflamação intestinal e detetadas nas fezes, surgindo ambas como marcadores sensíveis e específicos em crianças. Contudo, encontram-se valores basais mais elevados nas crianças pequenas.

A FC é já usada com valor diagnóstico nos adultos, tendo uma boa correlação com a atividade da doença. Estudos feitos em idades pediátricas demonstram que o aumento de concentração desta proteína é um bom preditor de inflamação colorretal e do intestino delgado, sendo correlacionável com a atividade da doença, sobretudo em fase aguda, com a melhoria durante tratamento com corticoides e útil para diferenciar estes quadros de doenças funcionais. (30, 37, 38) Porém, embora seja considerado que a partir de 50µg/g há sensibilidade e especificidade adequadas e que este valor é custo-efetivo, continua a haver falta de consenso para estabelecer um cut-off apropriado. (11,44) Devido à sua grande variabilidade entre indivíduos, a FC é utilizada na monitorização da doença e não como prova diagnóstica, devendo ser determinado o valor basal de cada doente para referência no seguimento.

A FL apresenta também segurança na monitorização da doença, no entanto encontra-se apenas correlacionada com DC e não com a CU. (33,37,38) Estudos

recentes defendem que a interação entre FC e FL poderá ser utilizada para melhor definir o diagnóstico inicial, reduzindo o número de endoscopias. (30)

Quanto à proteína C-reativa, tal como nos adultos, está demonstrada a inferioridade em comparação aos marcadores já descritos, 14% a 64% dos doentes com DII apresentam valores normais de PCR, principalmente nos casos de CU. (33) A PCR de alta sensibilidade não fornece informação adicional, não se correlacionando com a atividade da doença nem com a resposta ao tratamento. (34)

Endoscopia alta

A endoscopia alta está indicada em todas as crianças, independentemente de estarmos ou não na presença de um quadro com sintomatologia alta. (2, 25, 28, 29)

Os doentes com DIIMP, têm frequentemente um quadro de inflamação difusa do trato intestinal superior, sendo mais comum na DC em que atinge cerca de 75% dos doentes. (2)

Além disso, a característica dinâmica que é intrínseca à DII e que comporta a possibilidade de alteração do seu comportamento e até mesmo da sua classificação nos primeiros anos após deteção, leva à necessidade de acompanhamento e documentação de lesões no trato intestinal superior. (1, 2, 6)

Colonoscopia

A colonoscopia é um processo essencial ao diagnóstico e prognóstico, estando indicada em todos os doentes e inclui a transposição da válvula ileo-cecal com visualização do ileon terminal, para diagnóstico diferencial de pancolite, assim como a biópsias de todos os segmentos intestinais, para documentação de alterações mucosas não identificáveis na macroscopia. (2, 25, 29) A histologia possibilita ainda a exclusão de eosinofilia, doença alérgica e infeção. (20)

As técnicas endoscópicas estão recomendadas para diagnóstico, bem como para monitorização antes da tomada de decisões terapêuticas. Não são recomendadas como rotina em crianças durante crises e durante períodos de remissão clínica. (28)

Avaliação Imagiológica

Em alguns casos de DII podem ocorrer alterações do intestino delgado na ausência de doença do ileon terminal (cerca de 20% dos casos de DC está confinada ao intestino delgado, sem acesso endoscópico). Como tal, os exames radiológicos são

maioritariamente direcionados para o estudo de alterações a nível do intestino delgado e têm especial importância em DC, CNC, doentes em que não é possível a entubação do ileon e CU aparente com manifestações extraintestinais, assim como na suspeita de complicações. (46)

A **ecografia abdominal** é o método de eleição nestas idades uma vez que, além de ser barata, de grande disponibilidade e não invasiva, é livre de radiação. Utilizada como meio de diagnóstico preliminar em doentes pediátricos e para follow-up e detecção precoce de complicações, a ecografia deteta alterações intestinais (entre as quais: espessamento da parede intestinal, alterações de ecogenicidade, perda de estratificação normal da parede e alteração da peristalse) assim como achados extraintestinais confinados ao mesentério e aos nódulos linfáticos locais. A sensibilidade deste método é maior para lesões localizadas no ileon terminal. A possibilidade de falsos positivos é significativa, dado o aumento de espessura da parede intestinal não ser específico de DII. A ecografia abdominal de alta resolução veio possibilitar a detecção de estadios mais leves de inflamação, sendo que o estudo Doppler permite detecção de áreas hiperemiadas da mucosa. (29, 42, 45)

O **estudos baritados** eram anteriormente considerados gold-standard para avaliar o intestino delgado, contudo são pouco tolerados pelas crianças e são dependentes de radiação. Note-se que as crianças têm uma radiosensibilidade maior e, dado a terem mais anos para viver, têm um maior risco de desenvolver cancro induzido por radiação. A estas desvantagens, junta-se o facto de serem imprecisos no diagnóstico de doença transmural e extramural. (25, 29, 45)

A **TC** e a **RM** são excelentes meios de diagnóstico, com altas taxas de sensibilidade para alterações dos tecidos moles e tornam-se preferenciais no diagnóstico de lesões subtis a moderadas,. A TC apresenta sensibilidade 84,3% e especificidade 95,1%, mas é também limitada pelo uso de radiação ionizante. (25, 29) Por outro lado, a RM, embora tenha sensibilidade de 94%, com distinção de alterações extraluminais e murais, e não utilize radiação, o seu uso está limitado a crianças mais velhas – sendo usualmente em idades superiores a 6 anos, quando já é possível realizar o exame com o doente acordado, tendo em conta que contrastes intraluminais não podem ser administrados durante sedação ou anestesia. (25,46)

A **cápsula endoscópica** surge como uma alternativa à RM para detecção de alterações na mucosa e tem um alto valor preditivo negativo na ausência de alterações.

Em crianças que não conseguem engolir a cápsula, é possível introduzi-la no duodeno por endoscopia alta. É contraindicada em crianças com idade inferior a 1 ano. (46)

Terapêutica

Os objetivos terapêuticos no tratamento da DII são: aliviar os sintomas, otimizar o crescimento e melhorar a qualidade de vida, minimizando a toxicidade medicamentosa. (26, 27)

O tipo de intervenção terapêutica é definido pelo fenótipo da doença aquando do diagnóstico, sendo que a classificamos quanto à atividade em leve, moderada ou severa.

São fatores preditivos de mau prognóstico: endoscopia com úlceras cólicas profundas, doença severa persistente embora sob terapêutica adequada, diminuição do crescimento marcada ($z\text{-score} < -2,5$), osteoporose severa, doença estenosante ou penetrante ao início e doença perianal severa. Perante estes, a terapêutica deve ser otimizada com fármacos modificadores da doença. (26)

A abordagem terapêutica encontra-se sintetizada em anexo (anexo 2).

Em 2015, dados sobre a manutenção da terapêutica em casos de DIIMP foram publicados com base no “Large North American Cohort”. Foram registadas 1928 crianças no Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group Registry com diagnóstico de DII, entre 2002-2012, e posteriormente agrupadas em três grupos consoante a idade: 1-5 anos (idade pré-escolar), 6-10 anos e 11-16 anos para comparação da gestão terapêutica no momento do diagnóstico, ao fim de um ano e aos cinco anos de acompanhamento. (ver anexo 5) – a terapêutica utilizada não segue nenhum protocolo nem é especificado qual a utilizada para indução e remissão. Deste grupo, 42,9% teve o diagnóstico de DC, 46,4% de CU e 10,7% de CNC.

Na idade pré-escolar (31,3% da população estudada), em relação à DC verificou-se que as taxas de terapêutica utilizadas (antibioterapia, mesalazina, imunomoduladores tiopurínico e corticoides) no momento de diagnóstico e um ano após era equivalente às das faixas etárias mais avançadas. Contudo, ao fim dos cinco anos, as crianças com fenótipo moderado têm uma exposição significativa maior a corticoides e metotrexato quando comparadas a outras faixas etárias. No que toca ao uso de biológicos, as taxas são equivalentes entre todas as classes. Tal como na DC,

no momento de diagnóstico de CU e um ano após, a população pré-escolar apresentava taxas das terapêutica já referidas equivalentes às crianças mais velhas. Cinco anos após diagnóstico, verificou-se que a taxa de utilização de mesalazina e imunomoduladores tiopurínicos era significativamente maior. As taxas de exposição a metotrexato e biológicos foi mínima. Nenhum dos grupos teve necessidade de exposição a infliximab aquando do diagnóstico.

Prognóstico

Embora a história natural da DIIMP continue pouco definida, atualmente é conhecido que estes doentes apresentam maiores taxas de morbilidade – principalmente para cirurgia e nutrição parentérica exclusiva. O estudo “Large North American Cohort” assinala que quanto mais jovem o doente, maior a probabilidade de alta morbilidade, tanto a curto como a longo prazo - sendo que a classe infantil é mais vulnerável (11).

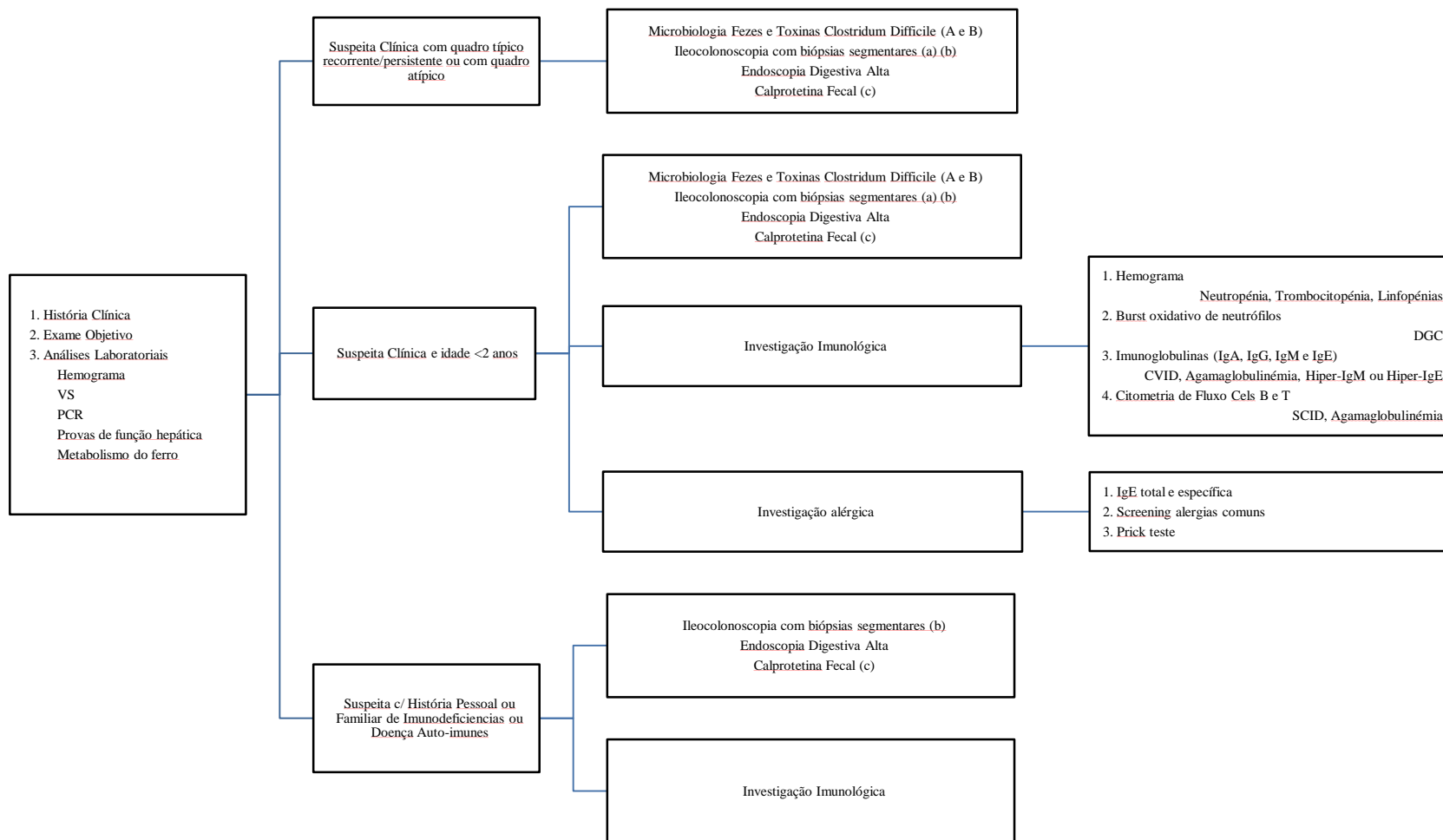
Embora à data do diagnóstico, a gravidade do fenótipo e terapêuticas utilizadas se sobreponham a idades pediátricas mais avançadas, ao fim de cinco anos há uma maior exposição de terapêutica com corticosteróides e/ou imunomoduladores – o que sugere que a DIIMP evolui para quadros mais agressivos com o tempo. (11, anexo 5) É reportada também uma maior suscetibilidade para dependência de corticoides e cirurgia. (6) Num estudo com 404 pacientes com DIIMP e com follow-up médio de 7 anos, demonstrou-se que a taxa de fenótipos complicados duplicaram (de 29% para 50%) na primeira metade deste período, atingindo depois um plateau (por volta dos 9-10 anos). (5)

Em relação à DC, devido ao comprometimento do intestino delgado, destaca-se uma maior taxa de atraso do crescimento e pubertário, tal como uma maior taxa de complicações a curto prazo (ex. fistulização, abscesso, estenose com oclusão intestinal). (5) Demonstra-se também que, embora a terapia imunomoduladora e biológica nem sempre sejam eficazes a restaurar as curvas de crescimento, a utilização de terapia nutricional intensiva promove e potencia o crescimento. Contudo, a diminuição da sobrevida não é significativa. (6, 27)

No que se refere a sequelas a longo prazo não existem estudos específicos de DIIMP. Na população pediátrica estas são essencialmente justificadas pelo estado de

inflamação crónica da mucosa intestinal: défices de micronutrientes por má absorção e catabolismo aumentado, com consequente diminuição do crescimento e comprometimento do metabolismo ósseo, e risco aumentado de neoplasia do cólon (uma vez que um estado basal de inflamação crónica, a longo prazo, predispõe à ocorrência de mutações locais e ativação de vias de carcinogénese). Destaca-se também o impacto da doença crónica na adaptação às etapas do desenvolvimento da criança, sendo que assim surgem períodos de maior propensão a patologia psicossocial. (1)

Proposta de Protocolo de Abordagem



(a) ponderar aguardar resultados da microbiologia das fezes, consoante estado clínico do doente.

(b) realizar estudo imagiológico do delgado, exceto se diagnosticada CU com certeza.

(c) FC é utilizada como valor de referência individual para futura monitorização do doente. A medição da FL poderá ser realizada para o mesmo efeito.

Considerações Finais

A DIIMP é uma patologia com incidência crescente nas últimas décadas mas permanece a incerteza sobre a sua etiologia. Fatores genéticos foram identificados como determinantes de risco para desenvolvimento da doença mas não é claro o papel do ambiente, embora seja representado pelas diferentes taxas de prevalência entre grupos populacionais e pelo aumento de novos casos. Desta forma, assiste-se a uma grande limitação na atuação médica no que concerne à prevenção e à abordagem doença.

Salienta-se também que a atipia dos casos muito precoces se assemelha a uma variedade de entidades pouco comuns, dificultando o diagnóstico diferencial o qual é fundamental, já que as abordagens terapêuticas e respectivo prognóstico são muito diferentes.

Embora as terapêuticas imunomoduladoras e biológicas surjam como uma poderosa arma na indução de remissão da DII, acarretam, todavia, algumas repercussões nos indivíduos e a inexistência de estudos de longevidade leva-nos a questionar sobre as implicações destas em fases mais tardias da vida.

Em suma, os dados existentes sobre esta particular faixa etária são escassos, sendo necessários estudos a longo prazo, com resultados que clarifiquem a fisiopatologia; o curso da doença e as implicações prognósticas da história natural da doença e dos efeitos das terapêuticas utilizadas.

Referências Bibliográficas

1. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA (2015). Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatrics* 2015 Sep 28;1-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.198.
2. IBD Working group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) (2005). Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for Diagnosis – The Porto Criteria. *JPGN* 41:1-7.
3. Jess T, Riis L, Vind I et al (2007). Changes in Clinical Characteristics, Course, and Prognosis of Inflammatory Bowel Disease during the Last 5 Decades: A Population-Based Study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:481-9.
4. Fernandes A, Bacalhau S, Cabral J. (2011). Doença inflamatória intestinal pediátrica, *Acta Med Port.* 2011; 24(S2): 333-338.
5. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russel RK, et al (2011). Pediatric modification of the Montreal Classification for inflammatory bowel disease: The Paris Classification. *Inflammatory Bowel Disorder* 17:1314-1321.
6. Malmborg P, Hildebrand H (2015). The emerging global epidemic of paediatric inflammatory bowel disease – causes and consequences. *Journal of Internal Medicine*. 2015 Sep 10. doi: 10.1111/joim.12413.
7. Ruemmele FM, El Khoury MG, Talbotec C, Maurage C, Mougenot JF, Schmitz J, Goulet O (2005). Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition* 2006 Nov; 43(5):603-9.
8. Kappelman MD, Grand RJ. Does inflammatory bowel disease develop in infants? (2008). *Inflammatory Bowel Disorder* 2008 Oct; 14(02): S6-S8. doi:10.1002/ibd.20544.
9. Booth IW, Harries JT (1984). Inflammatory bowel disease in childhood. *Gut*, 1984, 25: 188-202.
10. Sani MN, Khodadad A, GH, Farahmand F, Motamed F, Sobhani M. (2008). Inflammatory bowel disease in infancy. *Govaresh* Vol. 13, No.1, Spring 2008; 48- 53.

11. Oliva-Hemker M, Hufless S, Al Kazzi ES, Lerer T, Mack D, LeLeiko N et al. (2015). Clinical presentation and five-year therapeutic management of very early-onset inflammatory bowel disease in a large North American Cohort. *The Journal of Pediatrics* Sep;167(3):527-532.e3.
12. Freitas, Diniz (2002). Doenças do Aparelho Digestivo, Astrazeneca, Coimbra.
13. Loftus EV (2004). ‘Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences.’ *Gastroenterology*, 126:1504-1517.
14. Picco, F. M., Sandborn, W. J. & Lashner, B. A. (2007). ‘Advances in the Epidemiology of inflammatory bowel disease’, Medscape gastroenterology.
15. Lakatos, L., Mester, G., Erdelyi, Z., Balogh, M., Szipocs, I., Kamaras, G. & Lakatos, PL., 2004, ‘Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2000, *World Journal Gastroenterology*, 10:404–409.
16. Karlinger, K., Gyorke, T. Mako, E., & Tarjan, Z. (2000). ‘The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease’. *European Journal of Radiology*, 35:154-67.
17. Muise A. Very early onset inflammatory bowel disease: NEOPICS - State of the Art Lecture NASPGHAN. Toronto, 2012.
18. Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Vieira AP, Cremers I, Cotter J., Carvão M, Tavares L, Reis J, Caldeira P, Lopes H, Ministro P, Carvalho L & GEDII (2007). ‘Avaliação Nacional dos doentes com Doença de Chron.’, *GE- Jornal Português de Gastroenterologia*; 14:24.
19. Magro, F.,Portela, F. (2008). *Doença Inflamatória Intestinal – Tópicos de relevância clínica*; Edição GEDII 2008, capítulos 10 e 15.
20. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS (2014). The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2014 Nov;147(5):990-1007.e3.
21. Shim JO, Seo JK (2014). Very early-onset inflammatory bowel disease (IBD) in infancy is a different disease entity from adult-onset IBD; one form of

- interleukin-10 receptor mutations. *Journal of Human Genetics* 2014 Jun;59(6):337-41. doi: 10.1038/jhg.2014.32. Epub 2014 May 1.
22. Cho JH (2008). The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008 Jun;8(6):458-66. doi: 10.1038/nri2340. Review.
 23. Kelsen JR, Baldassano RN, Artis D, Sonnenberg GF (2015). Maintaining intestinal health: the genetics and immunology of very early onset inflammatory bowel disease. *Cellular Molecular Gastroenterology Hepatology*, 2015 Sep 1;1(5):462-476.
 24. Van Lierop PP, Samsom JN, Escher JC, Nieuwenhuis EE (2008). Role of the innate immune system in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009 Feb;48(2):142-51. doi:10.1097/MPG.0b013e3181821964. Review.
 25. Anupindi SA, Grossman AB, Nimkin K, Mamula P, Gee MS (2014). Imaging in the evaluation of the young patient with inflammatory bowel disease: what the gastroenterologist needs to know. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2014 Oct;59(4):429-39.
 26. Baron S, Turck D, Leplat C, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel disease: a population based case control study. *Gut* 2005; 54:357-63.
 27. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A et al; ECCO/ESPGHAN (2014). Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014 Oct 1; 8(10):1179-207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005.
 28. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA et al; European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2012). Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012 Sep;55(3):340-61.
 29. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al (2013). Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *The Journal of*

- Crohn's and Colitis* 2013 Aug;7(7):556-85. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.020. Epub 2013 Apr 11.
30. Joishy M, Davies I, Ahmed M, Wassel J, Davies K, Sayers A, Jenkins H (2007). Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009 Jan; 48(1):48-54. doi: 10.1097/MPG.0b013e31816533d3.
 31. Degraeuwe PL, Beld MP, Ashorn M, Canani RB, Day AS, Diamanti A, Fagerberg UL et al. Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition* 2015 Mar;60(3):339-46.
 32. O'Gorman JR, Hussey S, Russell RK - British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/British Paediatric Neurology Association (2013). The Use of Faecal Calprotectin in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *Archive of Disease of Child* 2013;98:Suppl 1 A87.
 33. Buderus S, Boone JH, Lentze MJ (2015). Fecal Lactoferrin: Reliable Biomarker for Intestinal Inflammation in Pediatric IBD. *Gastroenterology Research and Practice* 2015;2015:578527. doi: 10.1155/2015/578527. Epub 2015 May 24.
 34. Sidoroff M, Karikoski R, Raivio T, Savilahti E, Kolho KL (2010). High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 2010 Jun 21; 16(23): 2901– 2906.
 35. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 247– 55.
 36. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803-13.
 37. Sherwood RA. Faecal Markers of Gastrointestinal Inflammation. *J Clin Pathol*. 2012; 65(11):981-985.
 38. Baveye S, Ellass E, Mazurier J, Spik G, Legrand D. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; 37: 281– 6.

39. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1309– 14.
40. Thornton GC, Goldacre MJ, Goldacre R, Howarth LJ. Diagnostic outcomes following childhood non-specific abdominal pain: a record-linkage study. *Archives of Disease of Children* 2015 Jul 28. pii: archdischild-2015-308198. doi: 10.1136/archdischild-2015-308198.
41. Dorina Barbieri, Sociedade Brasileira de Pediatria (2000). Doenças inflamatórias intestinais - Review. *J. pediatr. (Rio J.)*. 2000; 76 (Supl.2):S173-S180
42. Kim SC, Ferry GD: Inflammatory Bowel Diseases in Pediatric and Adolescent Patients: Clinical, Therapeutic and Psychosocial Considerations. *Gastroenterology* 2004;126:1550-1560.
43. Ojuawo A, et al. Non-infective colitis in infancy: evidence in favour of minor immunodeficiency in its pathogenesis. *Arch Dis Child.* 1997; 76(4):345–8.
44. Landis D, Hungin P, Hommes D. What calprotectin cut-offs should apply for IBD in general practice? *Frontline Gastroenterology*, 2015. 0:1-2.
45. Casciani E, Vincentiis C, Poletti E, Masselli G et al. Imaging of the small bowel: Chron's disease in paediatric patients. *World Journal of Radiology*, 2014 June 28; 6(6):313-328
46. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*, 2014 Jun. 58(6):795-806 .

ANEXO 1 – Classificação de Paris

Paris phenotype classification of childhood-onset IBD	
Age	
A1a	<10 years
A1b	10–<17 years
A2	17–<40 years
Growth retardation	
G0	No growth retardation
G1	Growth retardation
Ulcerative colitis	
Extension	
E1	Ulcerative proctitis
E2	Left sided Ulcerative colitis (UC) (distal to splenic flexure)
E3	Extensive UC (distal to hepatic flexure)
E4	Pancolitis (proximal to hepatic flexure)
Crohn's disease	
Location	
L1	Distal ileum ± limited caecal disease
L2	Colonic disease
L3	Ileocolonic disease
L4a ^a	Upper GI disease, proximal to ligament of Treitz
L4b ^a	Upper GI disease, distal to ligament of Treitz and proximal to distal ileum
Behaviour	
B1	Nonstricturing, nonpenetrating disease
B2	Stricturing disease
B3	Penetrating disease
B2B3	Both stricturing and penetrating disease
P ^b	Perianal disease

^aL4a and L4b are modifiers that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.

^bP is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.

Fig. 2 – Classificação de Paris

in *The emerging global epidemic of paediatric inflammatory bowel disease – causes and consequences. Journal of Internal Medicine.* 2015 Sep 10

ANEXO 2 – Abordagem terapêutica sintetizada

Colite Ulcerosa

Indução da Remissão:

A. Doença Leve ou Moderada:

- 5-ASA oral em dose máxima
- 5-ASA em enema se proctite.

Se **ausência de resposta** 7-14 dias: adicionar enemas e/ou Probióticos

B. Doença Moderada, sistematicamente doente:

- Prednisona 1 mg/kg 1x/dia até 40 mg + 5-ASA
 - Resposta suficiente em 7-14 dias: corticoterapia oral durante 10 semanas, com diminuição progressiva da dose.
 - Resposta insuficiente em 7-14 dias:
 - corticoterapia IV
 - em casos particulares – infliximab ou tacrolimus

C. Doença Severa:

- Corticoterapia IV

Manutenção da Remissão:

A. Doença Leve ou Moderada:

- 5-ASA a todos os doentes + ponderar adicionar probióticos
- Terapia retal poderá ser suficiente se proctite

B. Se doença crônica ativa, 2-3 agudizações anuais ou agudização severa durante terapêutica com 5-ASA:

- Iniciar tiopurinas (azatioprina 2-2,5 mg/kg, 1x/dia)

C. Se doença continua cronicamente ativa ou agudizações frequentes sob terapêutica com tiopurinas:

- Iniciar anti- TNF (Infliximab ou Adalimumab, se falência)

D. Se terapêutica biológica falha após otimização da dose e exclusão de outros diagnósticos:

- Considerar colectomia.
- Aférese pode ser uma escolha em casos específicos.

(in *Management of pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus guidelines* , 2012)

Doença Crohn

Indução da Remissão:

A. Doença Leve ou Moderada:

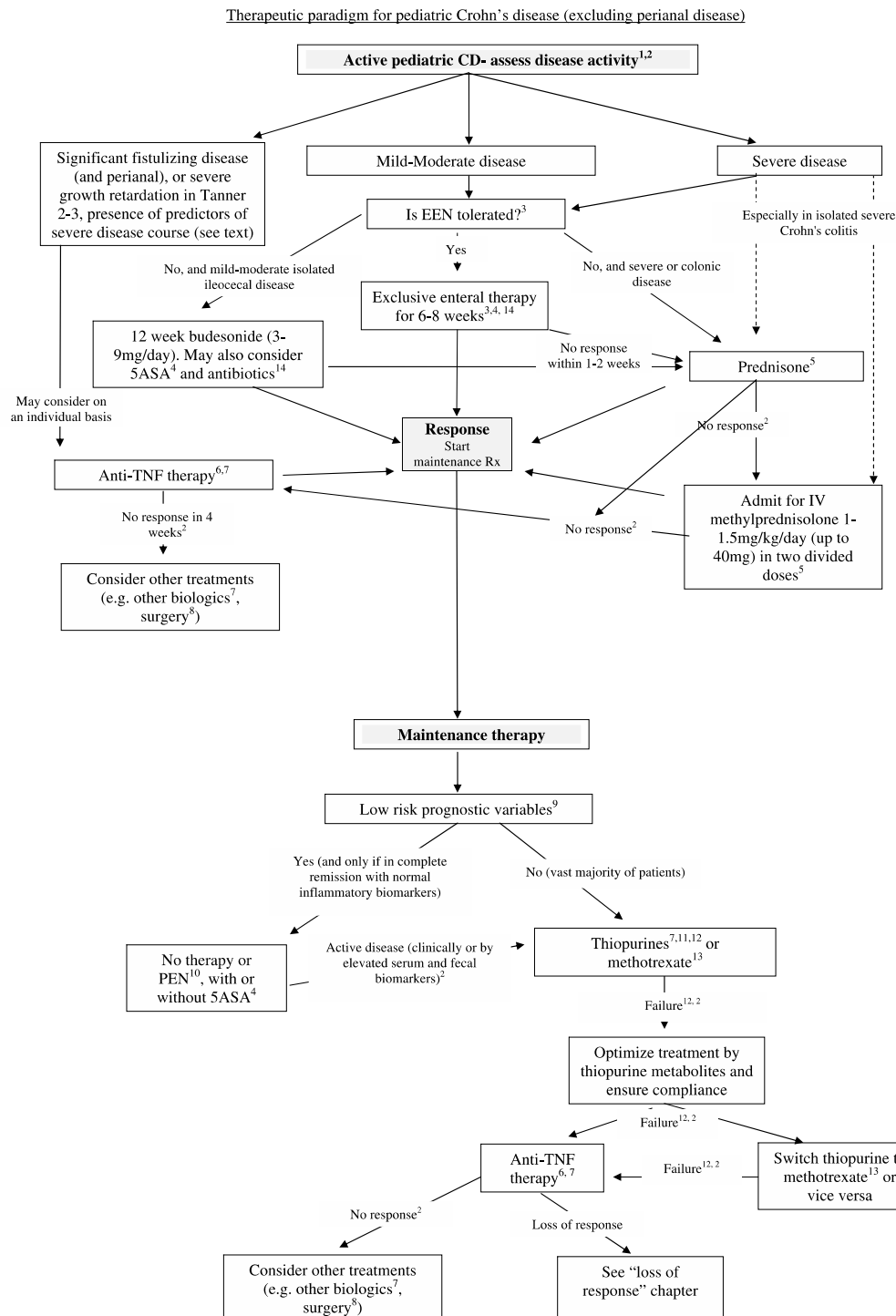
- Tolera NEE?
 - Sim – Terapia NEE durante 6-8 semanas
 - Não – Budesonido 3-9 mg/dia e ponderar 5-ASA
(se **ausência de resposta**: Prednisona)
- B. Doença Fistulizante/Perianal, redução acentuada do crescimento ou factores preditores de mau prognóstico:
 - Terapêutica anti-TNF
(se **resposta insuficiente** em 4 semanas: Considerar outros biológicos ou cirurgia)
- C. Doença Severa (especialmente na colite isolada):
 - 1ª linha - Corticoterapia Oral ou IV
 - 2ª linha - Terapêutica anti-TNF

Manutenção da Remissão:

- A. Variáveis de baixo risco prognóstico com remissão laboratorial completa (biomarcadores):
 - Não fazer terapêutica **ou**
 - Nutrição entérica parcial c/ ou s/ associação a 5-ASA.
- B. Variáveis de alto risco prognóstico ou reactivação da doença:
 - Tiopurinas **ou** Metotrexato
- C. Se falência terapêutica após optimização da dose:
 - Alterar de tiopurinas para metotrexado (vice-versa) **ou**
 - Terapêutica anti-TNF
- D. Se falência de terapêutica anti-TNF após optimização da dose:
 - Considerar outros biológicos **ou** colectomia.

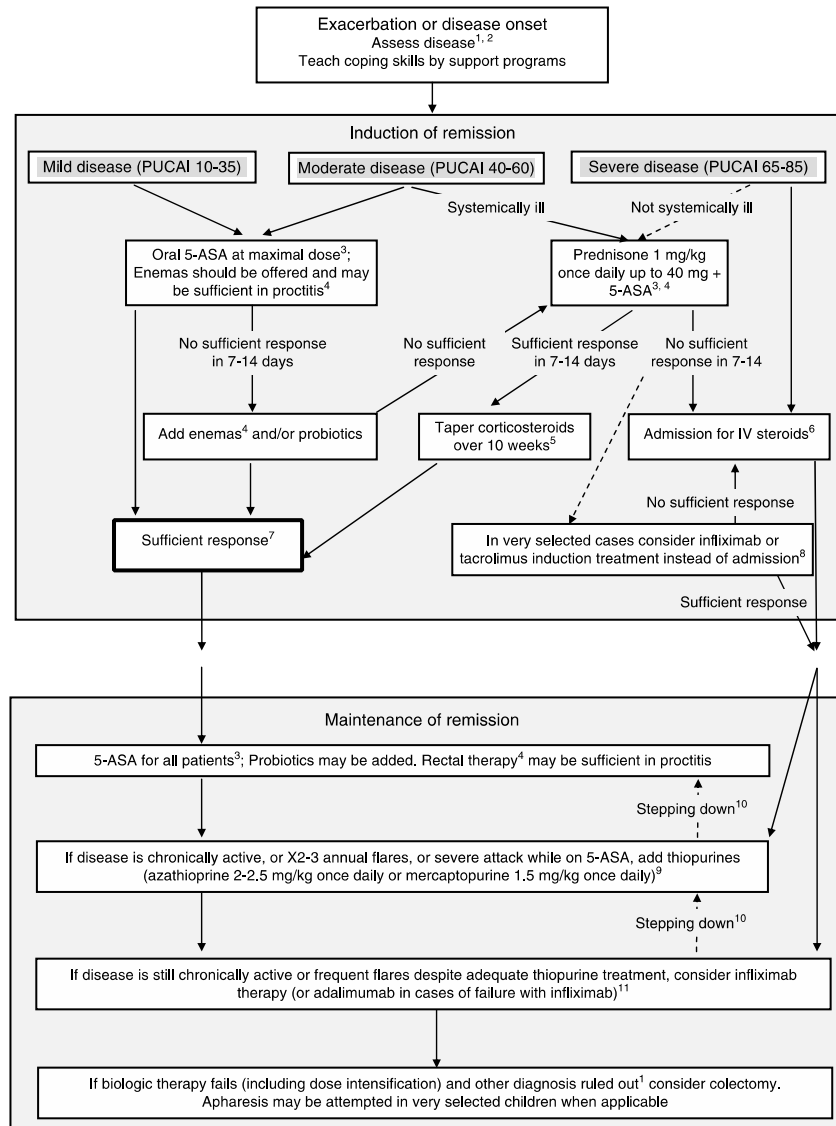
(in *Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease*, 2014)

ANEXO 3 – Algoritmo de abordagem terapêutica da Doença de Crohn da ESPGHAN



in Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease, 2014

ANEXO 4 – Algoritmo de abordagem terapêutica na Colite Ulcerosa da ESPGHAN



in Management of pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus guidelines, 2012

ANEXO 5 – Terapêutica farmacológica utilizada por faixa etária in Large American North Cohort

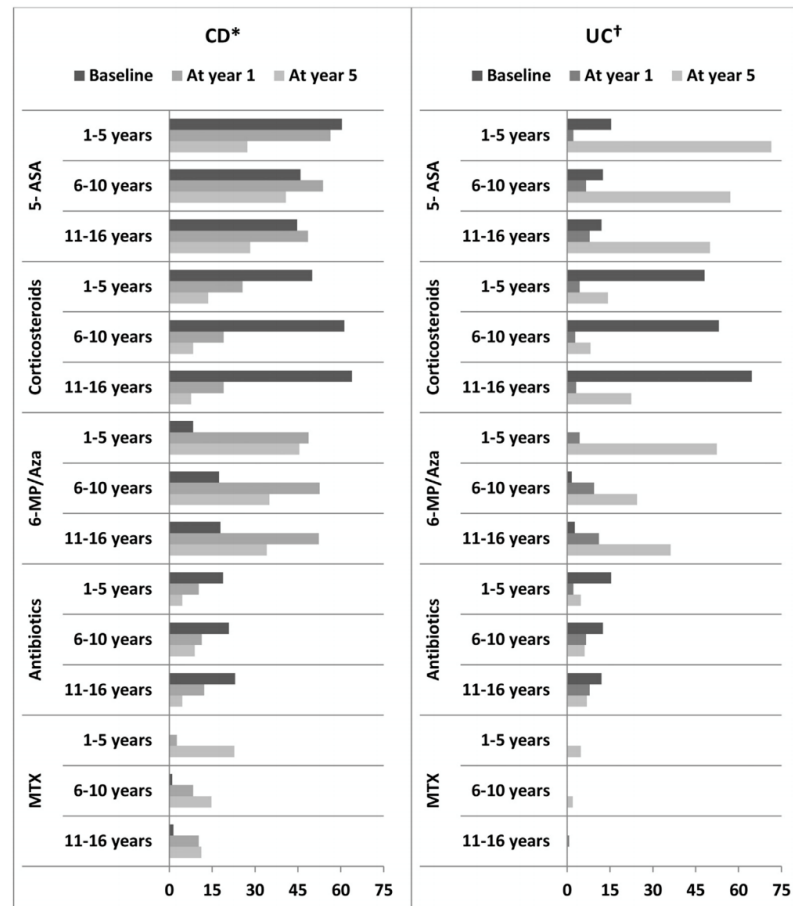


Fig. 3 - Taxas de utilização terapêutica na DC e na CU determinadas em três momentos: diagnóstico, após 1 ano e após 5 anos. (11)

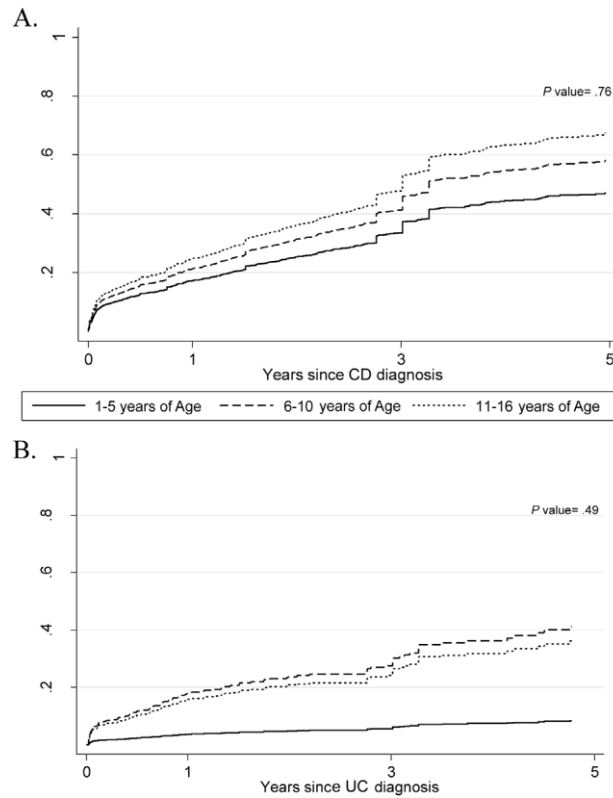


Fig. 4 – Tempo decorrido entre o diagnóstico e a primeira administração de infliximab em doentes com DC e CU. (11)

in Clinical presentation and five-year therapeutic management of very early-onset inflammatory bowel disease in a large North American Cohort.